

Příloha A: HODNOCENÍ STUDENTA A JEHO DISERTAČNÍ PRÁCE

Jméno studenta: MUDr. Renáta Šenkeříková

Jméno a pracoviště školitele: Prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.

Klinika hepatogastroenterologie

Institut klinické a experimentální medicíny

Vídeňská 1958/9, 14021 Praha 4 – Krč

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Ročník: osmý

Forma studia: prezenční (29. 9. 2010 – 30. 9. 2014), kombinovaná (od 1. 10. 2014)

Plnění úkolů a průběh studia

Svoji odbornou dráhu zahájila MUDr. Renáta Šenkeříková nástupem na místo sekundární lékařky na Klinice hepatogastroenterologie IKEM v roce 2010. Na základě své klinické praxe nejprve splnila podmínky pro získání Interního kmene, na což navázala specializační přípravou v oboru gastroenterologie. V roce 2019 získala specializovanou způsobilost v tomto oboru. Již od svého nástupu na kliniku se MUDr. Renáta Šenkeříková zaměřila na choroby jater, a to zejména na problematiku komplikací jaterní cirhózy a transplantace jater. V této oblasti dosáhla významných výsledků doložitelných prezentační a publikační aktivitou nezahrnutou do disertační práce. MUDr. Renáta Šenkeříková zaujala kolegy prezentacemi svých výsledků natolik, že byla pozvána přednášet v postgraduálních kurzech na národním hepatologickém a gastroenterologickém sjezdu a stala se autorkou kapitol ve dvou českých a jedné zahraniční monografii.

Do postgraduálního studia v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka nastoupila v září 2010 s cílem rozšířit si obzor o moderní metody laboratorní medicíny a osvojit si základy vědecké práce. V průběhu studia absolvovala tři předepsané kurzy a jeden kurz volitelný: Základy statistiky pro biomedicínu a zdravotnictví v roce 2011, Základy vědecké práce v AV ČR v roce 2012, Praktický kurz microarray technik v roce 2013 a Elektrofyziologické metody v lékařské praxi a výzkumu v roce 2015. Zkoušku z anglického jazyka složila v roce 2013 na 1. LF UK Praha. V roce 2016 složila státní rigorosní zkoušku v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka.

V letech 2010 až 2013 procházela MUDr. Renáta Šenkeříková veškeré klinické i laboratorní záznamy kandidátů transplantace jater, a vyhledávala pacienty, kteří prodělali nejméně jednu epizodu závažné bakteriální infekce v průběhu čekání na transplantaci jater. Vybrala celkem 336 hodnotitelných subjektů za účelem provedení alelické asociační studie. Zabývala se vlivem variant genů v dráze Toll-like receptoru 4 na riziko rozvoje závažných bakteriálních infekcí u pacientů s pokročilou jaterní cirhózou. Podařilo se jí prokázat, že pacienti s pokročilou jaterní cirhózou, nosiči variantní alely *TNFA* c.–238A, mají nižší riziko rozvoje závažných bakteriálních infekcí v době čekání na transplantaci jater. Nosičství variantní alely *TNFA* c.–238A snižovalo i riziko úmrtí na závažnou bakteriální infekci, to znamená, že závažné bakteriální infekce měly u nosičů variantní alely lehčí průběh. Nosičství variantní alely *TNFA* c.–238A prakticky zabránilo vzniku spontánní bakteriální peritonitidy, která je považovaná za velmi závažnou komplikaci jaterní cirhózy s vysokou mortalitou.

Podařilo se ji potvrdit, že variantní alela *TNFA* c.–238A je nízkosekreční, nosiči variantní alely měli signifikantně nižší koncentraci TNF- α v séru. Tím potvrdila i mechanismus, kterým nosičství variantní alely *TNFA* c.–238A ovlivňuje riziko rozvoje závažných bakteriálních infekcí u pacientů s pokročilou jaterní cirhózou, kterým je exhausce funkce neutrofilních leukocytů vlivem vysokých sérových hladin TNF- α . Práce byla publikována v časopise *Journal of Hepatology* (IF 11,336) v roce 2014. Práci byla udělena Cena České hepatologické společnosti za nejlepší publikovanou práci v oboru hepatologie za rok 2014.

V letech 2014 – 2019 procházela MUDr. Renáta Šenkeříková klinické i laboratorní záznamy kandidátů transplantace jater pro jaterní cirhózu na podkladě chronické infekce virem hepatitidy C a identifikovala 172 hodnotitelných subjektů za účelem provedení další alelické asociační studie. Práce byla publikovaná v časopise *PlosOne* (2,740) v roce 2019. MUDr. Renáta Šenkeříková potvrdila hypotézu, že u pacientů s pokročilou jaterní cirhózou při chronické HCV infekci genotypem 1b je nosičství variantní alely G genu *PNPLA3* je rizikovým faktorem rychlé progresy chronického selhání jater s potřebou transplantace v mladším věku. Naopak nosiči „wild type“ alely C žili se svou chorobou déle, a proto se častěji dočkali vzniku hepatocelulárního karcinomu v cirhotických játrech. Studie tak ukázala, že nosiči variantní alely G nejsou ve skutečnosti chráněni před hepatocelulárním karcinomem ale jejich játra selžou dříve a absolvují transplantaci jater dříve, než se u nich tumor vyvine. Nosiči *PNPLA3* rs738409 G alely pravděpodobně trpěli kromě infekce virem hepatitidy C i těžkou steatózou či steatohepatitidou, a proto rychleji progredovalo jejich chronické selhání jater. MUDr. Renáta Šenkeříková tak získala svou druhou publikaci jako první autor v časopise s IF.

V letech 2011 – 2015 MUDr. Renáta Šenkeříková spolupracovala na prospektivní studii hodnotící expresi interferon senzitivních genů u pacientů, kteří dostávali opakovanou léčbu trojkombinací pegylovaným interferonem α , ribavirinem a proteázovým inhibitorem první generace, boceprevirem nebo telaprevirem. Jednalo se o pacienty, u kterých dříve selhala léčba pegylovaným interferonem α a ribavirinem. Tehdejší přístup k léčbě chronické HCV infekce předkládal opakování léčby založené na interferonu α jen u pacientů s dobrou šancí na vyléčení. Studie prokázala, že iniciační exprese (downregulace) *USP18* predikovala neúspěch vyléčení chronické HCV infekce. Narůstající exprese *USP18* během prvních 12 týdnů léčby pak naopak predikovala vyléčení chronické HCV infekce. Expresie interferon senzitivních genů byla stanovována v polymorfonukleárech periferní krve. MUDr. Renáta Šenkeříková se tak stala spoluautorkou publikace v časopise *Therapeutics and clinical risk management* (IF: 1,903).

V letech 2014 – 2016 spolupracovala MUDr. Renáta Šenkeříková na další alelické asociační studii. Studie se zabývala vlivem genotypů lokusu rs12979860 C/T genu *IL28B* na riziko rozvoje CMV nemoci po transplantaci jater. Prokázala, že alela T je asociovaná s častějším výskytem pozdní CMV nemoci u pacientů po transplantaci jater, tzn. u těch, kteří ukončili profylaktickou protivirovou léčbu. Práce objasnila dosud úlohu alely T genu *IL28B* jako rizikového faktoru vzniku CMV nemoci po transplantaci jater. Prokázala, že v době podávání protivirové profylaxe je vliv genotypu zcela potlačen a projevuje se až po jejím ukončení. Práce byla publikována v časopise *Transplant infectious disease* (IF 2,071) v roce 2019 a MUDr. Renáta Šenkeříková se stala spoluautorkou. Tato genetická práce nebyla zahrnuta do prací, ze kterých byla sestavena disertační práce, neboť hodnotila genetické riziko pacientů až po transplantaci.

V souladu s tématem své disertační práce se MUDr. Renáta Šenkeříková účastnila i studie zabývající se hodnocením vztahu mezi neinvazivním měřením tuhosti jater a predikcí hodnoty portohepatálního gradientu i hodnocením faktorů určujících hodnotu tuhosti jater. Na této studii se MUDr. Renáta Šenkeříková podílela v letech 2017–2019. Studie prokázala, že hodnota tuhosti jater dobře a lineárně koreluje s hodnotou portohepatálního gradientu u pacientů s velmi pokročilou jaterní cirhózou, kandidátů transplantace jater, i v rozsahu velmi vysokých hodnot, konkrétně mezi 12 a 30 mm Hg. S jistotou to ale platí jen pro soubor oběhově velmi stabilních pacientů, kteří nepijí alkohol. Ve druhé části studie bylo zjištěno, že na tvorbě aktuální hodnoty tuhosti jater se podílí jak portální hypertenze, tak obsah kolagenu v játrech. Obsah kolagenu v játrech byl v této studii vyjadřován jako collagen proportionate area (CPA) i jako obsah hydroxyprolinu v jaterní tkáni. MUDr. Renáta Šenkeříková se tak stala spoluautorkou dalších dvou publikací, první v časopise PlosOne (IF 3,752) a druhé v časopise Physiological research (IF 2,139). Tyto práce sice nejsou genetické a do budoucna mají sloužit k precizní stratifikaci subjektů dalších genetických studií dle hodnoty tuhosti jater a portohepatálního gradientu.

MUDr. Renáta Šenkeříková přerušila postgraduální studium poprvé v letech 2016–2017 vzhledem k mateřské dovolené, podruhé přerušila studium od 1. 6. 2019 dosud vzhledem k narození dalších dvou dětí. MUDr. Renáta Šenkeříková sice v době mateřských dovolených nemohla pracovat v laboratoři, nikdy ale kontakt s pracovištěm zcela nepřerušila. Věnovala se zpracování dat dříve získaných při laboratorní práci, podílela se na přípravě publikací a nakonec připravila svou dizertační práci.

V průběhu svého pobytu v Laboratoři experimentální hepatologie IKEM si MUDr. Renáta Šenkeříková osvojila řadu laboratorních technik analýzy DNA a buněčné biologie. K tomu získala zkušenosti s interpretací výsledků genetických asociačních studií a zpracováním výsledků měření genové exprese. MUDr. Renáta Šenkeříková prokázala nejen schopnost pečlivě pracovat a osvojovat si nové laboratorní metody a přístupy, ale i umění skloubit práci klinického hepatologa a gastroenterologa s laboratorním výzkumem. Naučila se překonávat mezioborové bariéry a nenechat se odradit dílčími neúspěchy. Doporučuji proto přijmout její dizertační práci k obhajobě.

Dne 28. 9. 2023

Prof. MUDr. Julius Spicák, CSc.